

Nuevas variantes en el gen *TMEM126B* asociadas a la deficiencia del complejo I deshidrogenasa identificadas en paciente pediátrico del Suroccidente Colombiano

New variants in the *TMEM126B* gene associated with complex I dehydrogenase deficiency identified in a pediatric patient from southwestern of Colombia

Mariana Ardila-Marín^{1,4}, Alexander Barragan-Acosta^{2,4}, Daniela Arturo-Terranova^{1,3,4}, José María Satizabal-Soto^{2,3,4}

¹. Facultad de salud, Universidad Santiago de Cali, Cali - Colombia

². Facultad de salud, Universidad del Valle, Cali - Colombia

³. Postgrado en Ciencias Biomédicas-Universidad del Valle, Cali - Colombia

⁴. Grupo de Investigación Enfermedades Congénitas del Metabolismo, Categoría A Colciencias 2021

Recibido: Septiembre 15 de 2024

Aceptado: Diciembre 5 de 2024

*Correspondencia del autor: Daniela Arturo-Terranova

E-mail: danielaarturo00@usc.edu.co

<https://doi.org/10.47499/revistaaccb.v1i36.310>

Resumen

Introducción: La deficiencia del complejo I es el defecto bioquímico más común del sistema de fosforilación oxidativa, se ha asociado con variantes patogénicas en el gen *TMEM126B* que codifica para el factor de ensamblaje *TMEM126B* a nivel mitocondrial y que da lugar a una presentación fenotípica diversa como intolerancia al ejercicio, debilidad muscular, acidemia hiperláctica, miocardiopatía hipertrófica y acidosis tubular renal. **Objetivo:** Reportar nuevas variantes en el gen *TMEM126B* identificadas en un paciente pediátrico masculino con deficiencia del complejo I. **Materiales y Métodos:** Paciente masculino de 11 meses con antecedente de hipotonía congénita. Se le realizó la secuenciación del exoma completo + CNV por NGS; las variantes reportadas fueron analizadas por softwares bioinformáticos como Mutation Taster, UMD-Predictor, POLYPHEN, SIFT, DANN, Human Splicing Finder y Varsome. Finalmente, se construyó una red de interacción génica por el programa GeneMania para identificar asociaciones génicas cercanas. **Resultados:** Se identificaron las variantes c.222_223del (p.Gln74HisfsTer26) y c.509+61del (p?) en el gen *TMEM126B*. Estas variantes no están reportadas en bases de datos poblaciones y tampoco descritas en la literatura mundial. A partir del análisis en softwares bioinformáticos se concluyó que tienen significancia probablemente patogénica e incierta, respectivamente. La red de interacción mostró que *TMEM126B* está directamente relacionado con la familia de genes *TMEM126*, *DYNC12* y *NDUFAF1*. **Conclusión:** El reporte de nuevas variantes en el gen *TMEM126B* mediante el uso de técnicas genómicas-bioinformáticas permiten ampliar el espectro de variantes genéticas, especialmente las intrónicas, contribuir al diagnóstico dirigido de pacientes con enfermedades mitocondriales y brindar una atención individualizada y hacer un acercamiento a la medicina de precisión.

Palabras clave: Biología computacional; Enfermedades mitocondriales; Fosforilación oxidativa; Medicina de Precisión; Secuenciación del exoma; Variantes. (*DeCs*)

Abstract

Introduction: Complex I deficiency is the most common biochemical defect of the oxidative phosphorylation system, has been associated with pathogenic variants in the *TMEM126B* gene that codes for the *TMEM126B* assembly factor at the mitochondrial level and results in a diverse phenotypic presentation such as exercise intolerance, muscle weakness, hyperlactic acidemia, hypertrophic cardiomyopathy and renal tubular acidosis. **Objective:** To report new variants in the *TMEM126B* gene identified in a pediatric male patient with complex I deficiency. **Materials and Methods:** An 11-month-old male patient with a history of congenital hypotonia. He underwent whole exome sequencing + CNV by NGS; the Mutation Taster, UMD-Predictor, POLYPHEN, SIFT, DANN, Human Splicing Finder and Varsome. Finally, a gene interaction network was constructed by the GeneMania program to identify close gene associations. **Results:** Variants c.222_223del (p.Gln74HisfsTer26) and c.509+61del (p?) were identified in the *TMEM126B* gene. These variants are not reported in population databases and are not described in the world literature. From the analysis in bioinformatics software, it was concluded that they have probably pathogenic and uncertain significance, respectively. The interaction network showed that *TMEM126B* is directly related to the *TMEM126*, *DYNC12* and *NDUFAF1* gene family. **Conclusion:** The report of new variants in the *TMEM126B* gene by using genomic-bioinformatics techniques allows us to broaden the spectrum of genetic variants, especially intronic ones, to contribute to the targeted diagnosis of patients with mitochondrial diseases and to provide individualized care and to make an approach to precision medicine.

Keywords: Computational Biology; Mitochondrial Diseases; Oxidative Phosphorylation; Precision Medicine; Exome Sequencing; Variants. (*DeCs*)

Introducción

Los trastornos mitocondriales son el grupo más común de los errores innatos del metabolismo, siendo la disfunción del sistema de fosforilación oxidativa la causa más frecuente. Su prevalencia se estima en 2,9/100.000 adultos (1) y una prevalencia mínima en niños de 5/100.000 (2). Estos trastornos resultan de variantes patogénicas ya sea en el genoma nuclear (*ADNn*) o en el genoma mitocondrial (*ADNmt*), y debido a ello, pueden mostrar un modelo de herencia mendeliano para el genoma nuclear y exclusivamente materno para los casos relacionados al genoma mitocondrial como causa primaria. (3). La expresión fenotípica es heterogénea, lo que dificulta su diagnóstico temprano. Puede iniciar a cualquier edad y en cualquier tejido u órgano, siendo de mayor gravedad en la infancia (4).

El defecto más común del sistema de fosforilación oxidativa mitocondrial es la deficiencia del complejo I, que representa 1/3 de todos los casos (5). La deficiencia aislada del complejo I causa una amplia variedad de enfermedades metabólicas y bioenergéticas, como el síndrome de Leigh (OMIM 256000), la encefalomiopatía tipo Leigh, la neuropatía óptica hereditaria de Leber (OMIM 535000), miopatía mitocondrial, encefalomiopatía, acidosis láctica y episodios similares a ictus (MELAS, OMIM 540000), hipoacusia no sindrómica,

cardiomiopatía y miopatía (6).

El complejo I mitocondrial (EC 1.6.5.3) se encuentra en el primer paso de la cadena respiratoria oxidativa, consta de 45 subunidades, 14 de las cuales son esenciales y 3 dominios funcionales que proporcionan ~40% del gradiente electroquímico para la producción de ATP (5,6). De las 45 subunidades estructurales del complejo I, casi 20 factores de ensamblaje participan en su biogénesis (7). Una de las proteínas fundamentales en el ensamblaje de este complejo es el factor de ensamblaje del complejo I *TMEM126B* mitocondrial, una proteína de la membrana mitocondrial interna que comprende 230 aminoácidos plegados en 4 α -hélices transmembrana (8) y la cual es codificada por el gen *TMEM126B* (MIM 615533), el cual se localiza en el cromosoma 11q14.1.

Las variantes en *TMEM126B* están asociadas a la deficiencia del complejo mitocondrial I, tipo nuclear 29 (DCM29), un trastorno autosómico recesivo, con gravedad variable que va desde la enfermedad neonatal hasta enfermedades neurodegenerativas del adulto. Las manifestaciones clínicas incluyen intolerancia al ejercicio, debilidad muscular, acidemia hiperláctica, miocardiopatía hipertrófica y acidosis tubular renal. Hasta la fecha (2024) se han informado 10 pacientes con un total de 4 variantes en *TMEM126B* en todo el mundo. (6).

En particular, el espectro genético de las variantes en *TMEM126B* sigue sin estar claro y en Colombia aún se desconoce la cifra de pacientes afectados con variantes en este gen.

La identificación de la enfermedad por estudios moleculares y bioinformáticos, acompañado de técnicas menos específicas como neuroimagen, bioquímicas e histológicas han permitido correlacionar el fenotipo-genotipo de los pacientes que la padecen, además de brindar un diagnóstico oportuno y un tratamiento específico (5).

Basado en lo anterior, el objetivo de esta investigación es describir y reportar a la literatura mundial el caso de un lactante masculino de 11 meses de edad con el diagnóstico clínico y molecular confirmado de deficiencia del complejo I mitocondrial tipo 29 de origen nuclear con variantes aún no reportadas en las bases de datos poblacionales, de igual forma concientizar al personal salud sobre la importancia del diagnóstico temprano y dirigido de enfermedades genéticas por medio de estudios genómicos, con la finalidad de acercarnos a la medicina de precisión.

Materiales y métodos

Presentación del caso

Paciente masculino de 11 meses, con diagnóstico de hipotonía congénita, producto del primer embarazo de padres no consanguíneos, nacido por parto vaginal a las 39 semanas de gestación, embarazo sin alteraciones y sin exposición a tóxicos o teratógenos. Como antecedentes familiares de importancia se encontró el abuelo materno y paterno con hipertensión arterial, y por parte de la abuela paterna un accidente cerebrovascular. No hay antecedentes de enfermedades de origen genético.

Al examen físico se reportó sin sostén cefálico, estrabismo divergente, facies abotagada con frente prominente, cabello de implantación alta y alopecia parcial, pabellones auriculares largos y prominentes, tórax levemente excavado, presencia de hernia umbilical y a nivel neurológico se identificó hipotonía generalizada e hiporreflexia.

Presentó estudios diagnósticos de RM cerebral bajo sedación con hallazgo de aumento en la amplitud del espacio subaracnoideo a nivel frontoparietal bilateral como hallazgo aislado e inespecífico, reporte de TAC y ecocardiograma con resultados normales. También presentó evaluación de potenciales evocados anormales y estudios auditivos sin alteraciones.

Dada la complejidad del cuadro clínico y por la sospecha de posible etiología sindrómica se solicitó la realización del estudio molecular mediante la secuenciación del exoma completo, con la finalidad de descartar variantes en su ADN que permitiera un diagnóstico específico, un tratamiento oportuno y dirigido, realizar su respectivo seguimiento y brindar un asesoramiento genético.

Pruebas Moleculares

Se realizó utilizando tecnología Illumina a partir de una muestra de sangre venosa periférica; El ADN se extrajo mediante paquete DNeasy de Qiagen; para determinar su concentración y su pureza, las muestras fueron evaluadas mediante un espectrofotómetro (NanoDrop), que arrojó valores aproximados de 500 ng/uL y una densidad óptica media (DO) A260/A280 de 1,80.

Para realizar la secuenciación del exoma completo se utilizó un secuenciador masivo *DNB-SEQ400* de nueva generación. A partir de ello, se analizaron un total de 1620 genes asociados a hipotonía congénita.

La identificación y lineamiento de variantes se realizó por protocolos bioinformáticos que fueron analizadas respecto al genoma de referencia hg19. Este análisis también permitió la identificación de variantes en número de copias (CNV) mayores de 2 exones. Las variantes se evaluaron según su frecuencia informada en bases de datos como Genome Aggregation Database (gnomAD), Human Gene Mutation Database (HGMD), LOVD ClinVar, dbSNP, 1000genomes y EXAC. Se consideraron variantes benignas las variantes que tienen una frecuencia poblacional mayor a la esperada dada la prevalencia de la enfermedad en la población general. No se informaron variantes benignas ni probablemente benignas. Las variantes silenciosas y las variantes intrónicas superiores a +/-3 no se informan a menos que se sepa o se sospeche que son patógenas. La interpretación de las variantes se basa en el conocimiento actual de los genes implicados. Estas interpretaciones pueden cambiar con el tiempo a medida que haya más información disponible sobre los genes y el fenotipo clínico de este individuo. Los resultados fueron emitidos en informes confidenciales que fueron analizados luego de la firma del consentimiento informado.

Análisis In Silico: Para analizar las variantes reportadas se utilizaron los siguientes softwares bioinformáticos: Mutation Taster (<http://www.mutationtaster>).

org/), el predictor UMD (<http://umd-predictor.eu/>), POLYPHEN (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), SIFT (<https://sift.bii.a-star.edu.sg/>), DANN (<https://maayanlab.cloud/datasets2tools/landing/tool/DANN>), Human Splicing Finder (<http://umd.be/Redirect.html>) y Varsome (<https://landing.varsome.com/varsome-clinical>), los cuales sirvieron como herramientas In Silico de predicción clínica para predecir el impacto en la proteína por cada una de las sustituciones de aminoácidos. La nomenclatura utilizada para nombrar las variantes fueron las recomendadas por el Colegio Americano de Genética y Genómica Médica (ACMG) y la Asociación de Patología Molecular (AMP), de esta manera se clasificaron en : patogénicas, probablemente patogénicas, significado incierto, probablemente benignas y benignas.

- Benigna: No relacionada con la enfermedad.
- Probablemente Benigna: Baja probabilidad de ser patogénica, pero no concluyente.
- Incierta (VOUS): No se puede clasificar debido a la falta de evidencia.
- Probablemente Patogénica: Alta probabilidad de ser patogénica, pero no concluyente.
- Patogénica: Claramente causal para la enfermedad.

Finalmente se realizó una red de interacción génica por medio del programa GeneMania para determinar asociaciones cercanas con otros genes que permitieran de-

terminar interacciones físicas o niveles de co-expresión. El enfoque principal de GeneMania es identificar cómo los genes de interés están relacionados con otros genes en el contexto de procesos biológicos específicos, utilizando interacciones conocidas y predicciones basadas en diferentes tipos de datos. Adicionalmente, predice interacciones que podrían existir entre genes no directamente evidenciados en los datos experimentales, basándose en patrones de coexpresión y co-localización.

Aspectos éticos: Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y se adapta a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM).

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes y han seguido los protocolos de su centro de trabajo, recibiendo el correspondiente consentimiento-asentimiento informado de acuerdo con el protocolo del Instituto de Genética Médica - Genomics.

Resultados

El resultado del estudio molecular permitió identificar dos variantes en estado de heterocigosis en el gen *TMEM126B* (Tabla 1).

Tabla 1. Variantes identificadas en el panel de genes evaluados por secuenciación del exoma completo + CNV por NGS.

Gen	Variante	Tipo de variante	Cigosis
<i>TMEM126B</i>	c.222_223del (p.Gln74HisfsTer26)	Frameshift	Heterocigosis
<i>TMEM126B</i>	c.509+61del (p.?)	Intrónica	Heterocigosis

En este caso, el paciente presenta dos variantes en el gen *TMEM126B*, una probablemente patogénica y una de significado incierto (VOUS).

- La variante c.222_223del consistente en la delección de dos adeninas dentro de las posiciones 221 y 223 del cDNA en el exón 3 del gen que a nivel de proteína produce un cambio Frameshift (de corrimiento en el marco de lectura) que lleva a un codón de parada prematuro en el aminoácido 96 (p.Gln74HisfsTer26) . Esta variante no se encuentra reportada en bases de datos genómicas ni poblacionales y no se encuentra descrita en la literatura. Su frecuencia alélica es 0.0000119% en la población general (gnomAD). Teniendo en cuenta la evidencia disponible y siguiendo las recomendaciones de ACMG, la variante es clasificada como probablemente patogénica de acuerdo con los criterios PVS1 y PM2.
- La variante c.509+61del genera la pérdida del nucleótido timina en la posición +61 downstream del exón 4 del cDNA. Esta variante se encuentra en una región intrónica que podría tener implicaciones en la splicing del ARN mensajero. A pesar de que las variantes intrónicas ya han sido identificadas en este gen como deletéreas (9), esta variante no se encuentra reportada en las bases de datos genómicas, poblacionales y tampoco ha sido

descrita en la literatura científica. Su frecuencia es desconocida en la población general. Los predictores In-Silico no son contributivos por lo que no es posible determinar clasificarla y su significancia clínica es incierta con base a los criterios PM2, PM3 y BP7 de ACMG.

Tabla 2. Variantes en *TMEM126B* identificadas por métodos In-Silico. De acuerdo con la información suministrada por las bases de datos se anotó NR: No reporta. SI: Significado incierto.

Gen	Cambio de nucleótido	Cambio proteína	Varsome	DANN	EIGEN	Mutation Taster	SIFT	PO-LYPHEN	HFS
<i>TMEM126B</i>	c.222_223del	p.Gln74HisfsTer26	Patogénica	Patogénica	Patogénica	Patogénica	NR	NR	Patogénica
<i>TMEM126B</i>	c.509+61del	?	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Utilizando la base de datos del sistema de predicción de interacciones funcionales de genes obtenidos GeneMANIA, se evalúa las redes de expresión de interacciones físicas, co- expresión, predicción, rutas, co-localización, interacciones genéticas, dominios proteicos de los genes asociados a variantes patogénicas, encontrándose una asociación–interacción entre síntesis de transporte de electrones, cadena respiratoria, respiración celular, complejo NADH, complejo deshidrogenasa (Figura 1). El gen *TMEM126B* está directamente relacionado con la familia de genes *TMEM126*, *DYNC12*, *NDUFAF1*.

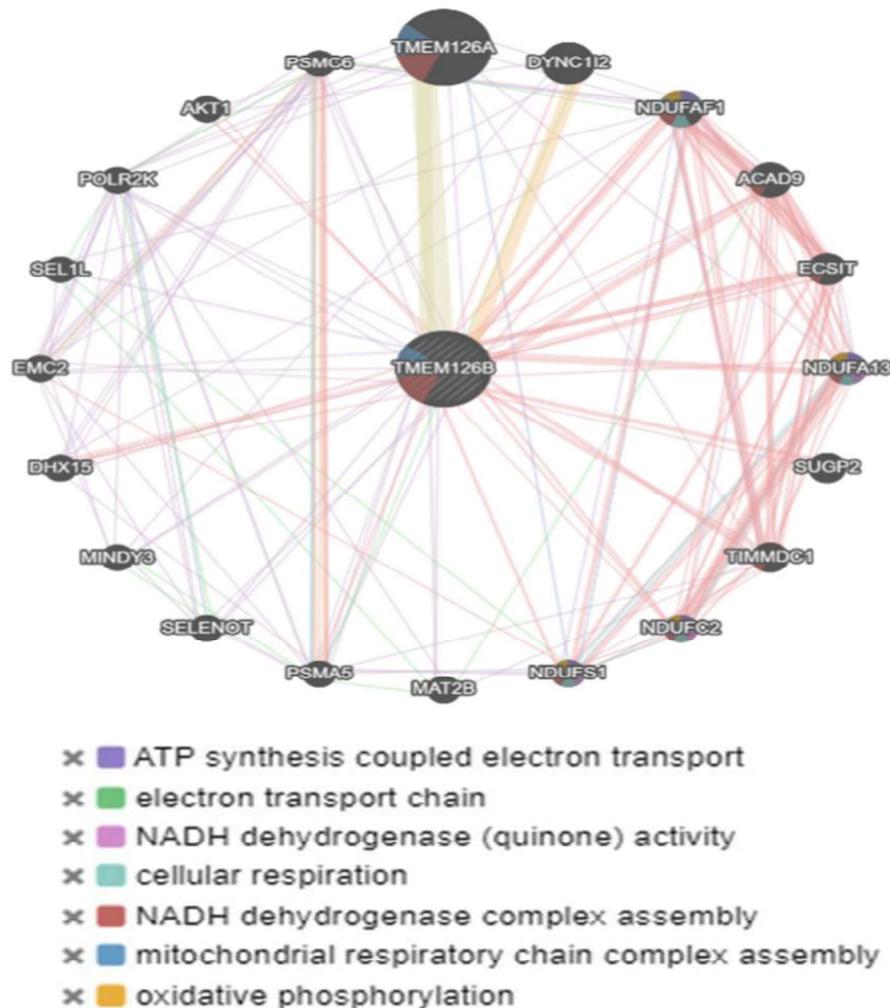


Figura 1. Red de interacción entre el gen *TMEM126B* y genes asociados [Elaboración: Fuente propia, programa GeneMania]. Se detallan **Interacciones proteína-proteína (línea gruesa)**: Se utilizan datos sobre proteínas que se unen entre sí para realizar funciones biológicas comunes; **Coexpresión génica (línea delgada)**: Los genes que se expresan de manera similar en diferentes condiciones o tejidos pueden tener funciones biológicas relacionadas. GeneMania incluye información sobre coexpresión de genes a partir de grandes conjuntos de datos transcriptómicos.

Discusión

El gen *TMEM126B* (MIM 615533) contiene cinco exones y codifica un componente del complejo de ensamblaje intermedio del complejo mitocondrial I (MCIA), que se requiere para el ensamblaje del complejo I pero no forma parte del complejo maduro. También, se identificó que *TMEM126B* co-migra con otros componentes del complejo, incluyendo a *NDUFAF1*, *ECSIT* y *ACAD9* mediante el perfil complexómico, siendo los defectos en estos los causantes de la heterogeneidad clínica de los pacientes afectados (6). El complejo mitocondrial I se encuentra en el primer paso de la cadena respiratoria oxidativa mitocondrial (6,10,9). Los síndromes asociados a variantes en los factores de ensamblaje suelen presentarse en la infancia. La característica clínica más típica es la encefalopatía, pero también la miocardiopatía y con menor frecuencia la afectación hepática y renal (11).

La deleción c.222_223 del reportada en este caso, implica la pérdida de nucleótidos en una parte clave del gen *TMEM126B*, lo que probablemente tiene un impacto significativo en la función de la proteína que codifica; específicamente causa un desplazamiento en el marco de lectura (frameshift) en el ARNm resultante, lo que da lugar a una secuencia de aminoácidos alterada y posiblemente un truncamiento prematuro de la proteína; esto impide que la proteína *TMEM126B* se produzca correctamente; además si la proteína *TMEM126B* no se produce o es truncada prematuramente, esto podría impedir el ensamblaje adecuado del complejo I mitocondrial. La deficiencia de *TMEM126B* probablemente resulta en la incapacidad de formar un complejo I funcional, lo que afecta la cadena respiratoria mitocondrial.

Con respecto a la variante c.509+61 del es una deleción de un nucleótido en el intrón 5 de un gen. Aunque no afecta directamente a la secuencia codificante del gen porque no está en el exón, se encuentra en una región flanqueante del exón e intrón. Este tipo de variante es especialmente relevante en el contexto del splicing, ya que las regiones intrónicas que se encuentran cerca de los exones (especialmente en las posiciones de consenso de los sitios de splicing) son cruciales para el correcto empalme del ARN precursor. Si la variante c.509+61 del afecta al empalme del ARN, podría dar lugar a exones faltantes, exones adicionales o un marco de lectura alterado, lo que produce una proteína truncada o una proteína con una secuencia incorrecta. Esto puede afectar la función biológica de la proteína, lo que puede contribuir a la disfunción celular y la manifes-

tación clínica de una enfermedad asociada con el gen. El fenotipo de los pacientes afectados puede variar dependiendo de la gravedad de las variantes y de los tejidos afectados, pero comúnmente incluye los siguientes síntomas (6):

- El cerebro es particularmente sensible a la deficiencia energética. Los pacientes con defectos en el complejo I pueden presentar retraso en el desarrollo, convulsiones, ataxia y deterioro cognitivo. La falta de energía en las células cerebrales interrumpe las funciones neuronales, lo que lleva a síntomas neurológicos graves.
- Los músculos también dependen en gran medida de la energía generada por las mitocondrias. Los pacientes con deficiencia del complejo I pueden experimentar debilidad muscular progresiva, hipotonía y, en algunos casos, miopatía mitocondrial. La función muscular se ve comprometida debido a la ineficiencia en la producción de ATP.
- El corazón es otro órgano con alta demanda energética y puede verse afectado por la deficiencia del complejo I. Los pacientes pueden desarrollar insuficiencia cardíaca o arritmias debido a la incapacidad de las células cardíacas para generar suficiente ATP para sus contracciones regulares.
- Problemas respiratorios y deficiencia en otros órganos que dependen del metabolismo mitocondrial también son comunes. Los pacientes pueden experimentar fatiga crónica, dificultad para respirar y otros problemas metabólicos generales debido a la disfunción mitocondrial generalizada (6,7).

Hasta la fecha (2024), se han informado diez pacientes con un total de cuatro variantes en *TMEM126B* en todo el mundo. En particular, el espectro genético de las variantes en *TMEM126B* sigue sin estar claro y en Colombia aún se desconoce la cifra de pacientes afectados con variantes en este gen.

Con respecto a los casos publicados de pacientes con variantes en *TMEM126B* y deficiencia del complejo mitocondrial I tipo nuclear 29 se reporta la investigación realizada por Sanchez-Caballero *et al*, 2016 (12), en la cual se evaluaron 2 pacientes adultos no emparentados de ascendencia europea con deficiencia del complejo I mitocondrial tipo nuclear 29, encontrándose variantes heterocigotas compuestas en el gen *TMEM126B*. El primer paciente presentaba mialgias al ejercicio, hiperlactatemia e hiperalaninemia, y por secuenciación del exoma completo se identificaron las variantes c.635G>T (p.Gly212Val) y c.397G>A (p.Asp133Asn), esta última

provocando la pérdida del sitio de empalme 3' en el exón 3 y un ADNc truncado con estabilidad reducida. El segundo paciente que presentaba fatiga muscular de esfuerzos prematuros, mialgias, disnea, palpitations, hiperlactatemia, hiperalaninemia, aumento en la relación lactato/piruvato y en las concentraciones de lactato en orina, se le realizó la secuenciación del exoma dirigido con el hallazgo de las variantes heterocigotas c.635G>T y c.208C>T (p.Gln70*). Se describe el caso de un tercer paciente con manifestaciones clínicas similares al paciente número 2, expresando mialgias seguidas de vómitos, hiperlactacidemia permanente, índice elevado de lactato/piruvato, hiperalaninemia y niveles altos de lactato en orina, además de reportarse dos variantes heterocigotas por secuenciación de Sanger, las cuales son c.635G>T y c.397G>A.

Alston *et al*, 2016 (9), reportó un total de seis pacientes de cuatro familias no emparentadas por variantes bialélicas en el gen *TMEM126B*. De estos, cinco pacientes manifestaron intolerancia al ejercicio desde la infancia, mientras que uno presentó hallazgos más severos basados en acidosis tubular renal de inicio temprano y miocardiopatía hipertrófica. El análisis de haplotipos identificó la presencia de dos variantes en *TMEM126B*. Se determinó homocigosidad en la variante c.635G>T en uno de los pacientes con intolerancia al ejercicio y en el paciente con fenotipo complejo. Los otros pacientes eran heterocigotos compuestos para c.635G>T y c.401del (p.Asn134fs), una deleción de 1 pb. Las células de los pacientes mostraron deficiencia del complejo I completamente ensamblado con una acumulación de intermediarios de ensamblaje.

El estudio de Zhou *et al*, 2022 (6), reportó un paciente con manifestación temprana de debilidad muscular, tensión muscular reducida, intolerancia al ejercicio, estrabismo y acidemia hiperláctica, hallazgos predominantemente neurológicos que fueron compatibles con síndrome similar a Leigh. El análisis molecular por secuenciación del exoma completo identificó la variante intrónica c.82-2 A > G, la cual resultó en la omisión completa del exón 2 y la variante de inserción exónica c.290dupT, la cual provocó la omisión parcial y completa del exón 3, lo que llevó a cambios de la traducción y terminación prematura, ambas en el gen *TMEM126B*. Como ya se mencionó, defectos en los componentes del MCIa son los causantes de la alta heterogeneidad fenotípica, por ejemplo, variantes en *NDUFA1* se relaciona principalmente con manifestaciones a nivel cardiaco, mientras que el déficit de *ACAD9* se presenta común-

mente con síntomas cardiacos, neurológicos y acidosis láctica (6), por lo que el complemento entre la clínica y el estudio genómico es fundamental para hacer el diagnóstico específico de trastornos mitocondriales asociados a variantes en *TMEM126B*. Los hallazgos clínicos de nuestro paciente son de predominio neurológico, incluyendo la ausencia de sostén cefálico, la hipotonía generalizada e hiporreflexia, este último síntoma no descrito en los casos reportados; sin embargo, el fenotipo es acorde a lo mencionado en la literatura mundial.

Por último, es importante abordar las implicaciones locales de los hallazgos genéticos, especialmente en contextos específicos como el de Colombia, donde pueden existir particularidades en la prevalencia de variantes genéticas, la identificación de enfermedades mitocondriales y el manejo de pacientes con variantes en genes como *TMEM126B*; aunque en Colombia y otras regiones de América Latina los estudios genéticos han ido aumentando en los últimos años, aún hay una falta de datos específicos sobre la prevalencia de ciertas variantes, especialmente aquellas en genes mitocondriales. Esto plantea un desafío en términos de diagnóstico y tratamiento adecuado de enfermedades raras o mitocondriales en la región. La identificación de las variantes reportadas en este trabajo es un paso importante, ya que permite identificar la probabilidad de nuevos pacientes afectados en la población colombiana o su asociación con un fenotipo más frecuente en la región.

Conclusión

El presente estudio corresponde al reporte de nuevas variantes heterocigotas en el gen *TMEM126B* que causan la deficiencia del complejo I, factor nuclear tipo 29 de un paciente colombiano. Actualmente no hay estudios que identifiquen variantes en *TMEM126B* que afecten a la población colombiana, por lo tanto, este es el primer caso reportado en literatura. Una de las variantes encontradas es intrónica, por lo que su reconocimiento permite ampliar el espectro de variantes genéticas asociadas a enfermedades mitocondriales. La expresión de todos los trastornos genéticos es distinta, por lo tanto, la utilización de técnicas genómicas y bioinformáticas permiten realizar la correlación genotipo-fenotipo, proporcionar un diagnóstico dirigido y un tratamiento oportuno, brindar una atención individualizada- multidisciplinaria y hacer un acercamiento a la medicina de precisión.

Agradecimientos: Agradecimiento al paciente y sus familiares por permitir la publicación del caso mediante la firma del consentimiento informado y al grupo

de investigación Enfermedades Congénitas del Metabolismo, Universidad del Valle.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento: Este estudio fue financiado con recursos propios

Referencias

1. Gorman GS, Schaefer AM, Ng Y, Gomez N, Blakely EL, Alston CL, *et al.* (2015). Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. *Ann Neurol*; 77(5):753–9.
2. Skladal D, Halliday J, Thorburn DR. (2003). Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain*; 126(Pt 8):1905–12.
3. Thompson K, Collier JJ, Glasgow RIC, Robertson FM, Pyle A, Blakely EL, *et al.* (2020). Recent advances in understanding the molecular genetic basis of mitochondrial disease. *J Inherit Metab Dis*; 43(1):36–50.
4. Popoiu T-A, Dudek J, Maack C, Bertero E. (2023). Cardiac involvement in mitochondrial disorders. *Curr Heart Fail Rep*; 20(1):76–87.
5. Tucker EJ, Compton AG, Calvo SE, Thorburn DR. (2011). The molecular basis of human complex I deficiency. *IUBMB Life*; 63(9): 669–677.
6. Zhou X, Lou X, Zhou Y, Xie Y, Han X, Dong Q, *et al.* (2023) Novel biallelic mutations in *TMEM126B* cause splicing defects and lead to Leigh-like syndrome with severe complex I deficiency. *J Hum Genet*; 68(4):239–46.
7. Vercellino I, Sazanov LA. (2022). The assembly, regulation and function of the mitochondrial respiratory chain. *Nat Rev Mol Cell Biol*; 23(2):141–61.
8. Andrews B, Carroll J, Ding S, Fearnley IM, Walker JE. (2013). Assembly factors for the membrane arm of human complex I. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 110(47):18934–9.
9. Alston CL, Compton AG, Formosa LE, Strecker V, Oláhová M, Haack TB, *et al.* (2016). Biallelic mutations in *TMEM126B* cause severe complex I deficiency with a variable clinical phenotype. *Am J Hum Genet*; 99(1):217–27.
10. Heide H, Bleier L, Steger M, Ackermann J, Dröse S, Schwamb B, *et al.* (2012). Complexome profiling identifies *TMEM126B* as a component of the mitochondrial complex I assembly complex. *Cell Metab*; 16(4):538–49.
11. Giachin G, Bouverot R, Acajjaoui S, Pantalone S, Soler-López M. (2016). Dynamics of human mitochondrial complex I assembly: Implications for neurodegenerative diseases. *Front Mol Biosci* ;3.
12. Sánchez-Caballero L, Ruzzenente B, Bianchi L, Assouline Z, Barcia G, Metodiev MD, *et al.* (2016). Mutations in complex I assembly factor *TMEM126B* result in muscle weakness and isolated complex I deficiency. *Am J Hum Genet*; 99(1):208–16.